

Reazioni allergiche a farmaci nel piccolo paziente

■ Domenico Schiavino ¹, Angela Rizzi ², Tiziana De Pasquale ³

¹ Professore Associato di Allergologia e Immunologia Clinica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli Roma

² Specializzando di Allergologia e Immunologia Clinica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³ Borsista del Servizio di Allergologia, Policlinico A. Gemelli, Roma

ABSTRACT

Adverse drug reactions are an important public health issue. Maculopapular rashes are the most common cutaneous reactions to drug in children and most of them occur during beta-lactam therapies. The diagnosis is a relatively complex and subtle art. This article describes an approach to recognize and manage adverse drug reactions in children.

Keywords: children, cutaneous drug reactions, drug hypersensitivity, beta-lactams

Drug hypersensitivity reactions in the children

Pratica Medica & Aspetti Legali 2009; 3(3): 99-106

■ INTRODUZIONE

L'enorme consumo dei farmaci negli ultimi decenni, l'immissione sul mercato di un sempre maggior numero di molecole farmacologicamente attive e la lunga durata delle terapie hanno comportato un incremento delle reazioni avverse a farmaci.

Si definisce reazione avversa a un farmaco (RAF) ogni reazione indesiderata e imprevedibile che fa seguito alla somministrazione dello stesso a dosi normalmente usate per diagnosi, profilassi e terapia [1]. Le reazioni avverse ai farmaci rappresentano complicazioni importanti e frequenti nella pratica clinico-terapeutica. Interessano il 5-10% della popolazione generale e possono essere considerate causa di morbidità (3-8% degli accessi ospedalieri) e occasionalmente di mortalità (0,32% dei casi), violando uno dei principi base della pratica clinica: *primum non nocere* [2].

Secondo una revisione della nomenclatura della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), le reazioni da ipersensibilità a farmaci, che costituiscono solo 1/3 delle RAF nell'adulto, si differenziano, in relazione alla patogenesi, in rea-

zioni di ipersensibilità di natura non allergica e reazioni di natura allergica (IgE-mediate o non IgE-mediate) [3].

I meccanismi in causa nelle reazioni da ipersensibilità a farmaci sono i medesimi nell'adulto e nel bambino, ma la loro incidenza è nettamente inferiore nell'età pediatrica. Ad eccezione degli antibiotici (soprattutto beta-lattamici), FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), vaccini, miorilassanti o particolari gruppi di bambini a rischio (affetti da mucoviscidosi o HIV), pochi dati epidemiologici sono disponibili nell'età pediatrica rispetto all'adulto.

Informazioni più specifiche riguardo l'incidenza delle RAF e la loro distribuzione per sesso nella popolazione pediatrica italiana sono fornite dalle 32.318 segnalazioni di RAF inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (AIFA – Ministero della Salute). Fino ai 12 anni esse riguardano maggiormente i maschi, tuttavia dopo tale età si assiste a un'inversione di tendenza con una maggiore frequenza nel sesso femminile (Tabella I) [4].

Inoltre, studi epidemiologici dimostrano che la più alta incidenza annua di RAF si verifica nella fascia di età compresa fra 0-5 anni, dopo di che la frequenza

Fascia d'età (anni)	Femmine	Maschi	Non indicato	Totale
< 1	874	1.003	6	1.883 (5,8%)
1-4	741	795	2	1.538 (4,8%)
5-12	818	1.027	12	1.857 (5,7%)
13-18	381	381	4	766 (2,4%)
19-40	3.079	1.987	34	5.100 (15,8%)
41-60	4.497	3.234	52	7.783 (24,1%)
61-70	3.195	2.523	55	5.773 (17,9%)
71-80	3.223	2.156	35	5.414 (16,8%)
> 80	1.480	708	16	2.204 (6,8%)
Totale	18.288 (56,6%)	13.814 (42,7%)	216 (0,7%)	32.318 (100%)

Tabella 1. Distribuzione delle reazioni avverse da farmaci per genere [4]

diminuisce e solo verso i 15 anni si riscontra nuovamente un aumento delle RAF che tende rapidamente a raggiungere i livelli dell'età adulta (Figura 1) [5]. Reazioni da ipersensibilità a farmaci sono sospettate solo nell'1,14-5,4% dei bambini ospedalizzati e di queste quelle più comuni sono le reazioni cutanee (2,5% dei bambini trattati con farmaci e fino al 12% dei bambini in terapia antibiotica) [6]. Il caso clinico di seguito riportato si propone di fornire un ragionevole approccio di individuazione e gestione delle reazioni avverse a farmaci di tipo cutaneo nel piccolo paziente.

DESCRIZIONE DEL CASO

Un bambino di 9 anni si presenta dal suo pediatra di base per la comparsa di febbre, malessere gene-

rale, mal di gola e fotofobia da circa 24 ore. Nega malattie sistemiche di rilievo clinico e storia di allergia a farmaci.

Viene effettuato tampone faringeo e intanto viene intrapresa per via orale una terapia antibiotica empirica con amoxicillina, 250 mg tre volte al giorno. Due giorni dopo, il bambino sviluppa un'eruzione diffusa e pruriginosa su tutto il corpo. Accompagnato in Pronto Soccorso, il bambino si presenta apiretico e all'esame obiettivo cutaneo è evidente un rash eritematoso, maculopapulare di viso, collo, tronco, glutei e delle estremità. L'esame culturale del tampone faringeo, eseguito nel frattempo, risulta negativo. Viene quindi sospesa la terapia con amoxicillina e viene effettuata terapia antireattiva con clorfenamina 5 mg e betametasona 4 mg per iniezione im.

Dopo la regressione della sintomatologia il paziente viene inviato presso il nostro Servizio di Allergologia e Immunologia Clinica per il sospetto di reazione avversa a farmaci (penicillina). L'esame al-

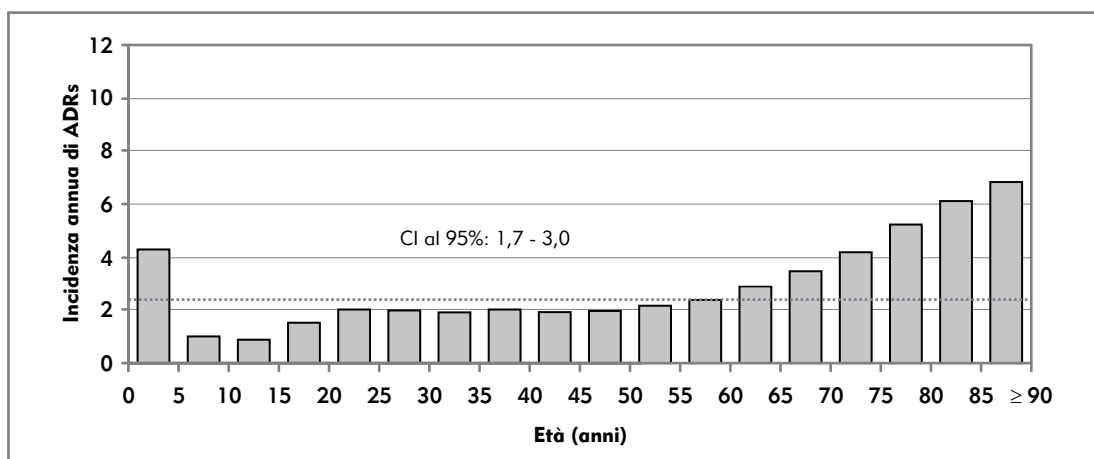


Figura 1. Distribuzione delle reazioni avverse da farmaci per fasce di età [5]

lergologico (cutireazioni, patch test e RAST), eseguito con penicilloil-polilisina (PPL), miscela dei determinanti minori delle penicilline (MDM), penicillina G e V, amoxicillina e ampicillina, risulta negativo. Il paziente viene sottoposto a test di tolleranza con antibiotici alternativi (claritromicina e cotrimoxazolo) e dimesso con la diagnosi di ipersensibilità ai farmaci di natura non allergica (intolleranza medicamentosa), visto l'esame allergologico negativo in paziente con verosimile infezione virale.

■ ASPETTI CLINICI

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Allergie ai farmaci

I quadri clinici dell'allergia a farmaci non differiscono nell'età pediatrica rispetto all'adulto, essendo in prevalenza di tipo cutaneo. Tuttavia, se nell'adulto sono più frequenti le reazioni orticarioidi-angioedematose, nel bambino prevalgono gli **esantemi maculopapulari di tipo morbilliforme/scarlattiniforme** (60-80%) [7].

Si tratta di lesioni cutanee che in genere compaiono all'improvviso dopo il 2°-5° giorno di trattamento con chemioterapici antibiotici quali aminopenicilline (soprattutto amoxicillina) e sulfonamidi e, in minor misura, dopo assunzione di FANS e anticonvulsivanti. Viste le caratteristiche cliniche molto simili, spesso entrano in diagnosi differenziale con gli esantemi virali, peraltro molto comuni nell'infanzia.

Le **lesioni orticarioidi**, presenti nel 20-30% dei casi [8], sono invece caratterizzate da lesioni pomfoeritematose, altamente pruriginose e generalizzate, anche se più evidenti nelle aree coperte dai vestiti. L'**angioedema** del volto, frequente nelle reazioni avverse indotte da FANS e farmaci istamino-liberatori (morfina, mezzi di contrasto iodati, chinina), interessa il tessuto sottocutaneo o sottomucoso e può essere un primo sintomo di un'anafilassi in progressione.

Poiché l'orticaria acuta nel bambino è usualmente lieve, autolimitantesi e transitoria, è difficile valutare la sua prevalenza nella popolazione pediatrica.

Peraltro due recenti studi hanno dimostrato che la maggior parte degli episodi d'orticaria acuta (58% dei casi) si associa a un'infezione, contro un 5% associato all'aspirina e un 3% ad allergia ad alimenti, additivi ed eccipienti [9,10].

Le **eruzioni fisse da farmaci** sono così definite perché tendono a ripresentarsi sempre nella stessa sede o riacutizzarsi in caso di riassunzione del

farmaco incriminato. Le lesioni, da eritematose a violacee, con l'attenuarsi dell'infiammazione tendono a divenire più rotonde e sfumano nel colore grigio-bruno. Le lesioni pigmentate possono persistere per anni.

Molti sono i farmaci in grado di causare l'eritema fisso; i più comuni sono i sulfamidici e trimetoprim [11]. Le reazioni possono insorgere in modo generalizzato, ma anche limitato a dorso, arti inferiori, labbra e genitali. In generale le manifestazioni sono multiple. Le reazioni generalizzate sono più spesso collegate a fenitoina, mentre quelle associate alle tetracicline riguardano di frequente i genitali.

Qualora vi sia un sospetto di eruzione fissa da farmaci, il farmaco va sospeso, perché la continuazione della somministrazione può intensificare l'infiammazione. Tuttavia, la diagnosi è resa difficile dalla somiglianza del quadro clinico con altre condizioni quali ustioni, punture d'insetto, eritema multiforme, infezioni virali, o anche lesioni derivanti da maltrattamenti del minore.

Reazioni gravi da farmaci

Per quanto concerne le reazioni gravi da farmaci, il rischio va da 1/1.000 a 1/10.000 casi trattati, a seconda del tipo di reazione e del farmaco utilizzato [12]. Il precoce riconoscimento e la pronta sospensione della somministrazione del farmaco possono ridurre la mortalità.

Le reazioni più gravi includono:

- *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS);
- *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis* (AGEP);
- sindrome di Stevens-Johnson (SJS);
- necrolisi tossica epidermica (TEN);
- anafilassi.

La **DRESS** (anche definita sindrome da ipersensibilità a farmaci, sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti, ecc.) è una severa sindrome multiorgano associata a febbre, rash potenzialmente edematoso, pustoloso e/o purpurico, eosinofilia (70% dei casi), leucocitosi, linfadenopatia ed epatite. L'interessamento viscerale potrebbe includere anche reni, cuore, colon, polmoni, tiroide e cervello. A differenza della SJS e della TEN, la DRESS è associata nel 90% dei casi alla somministrazione di farmaci e in particolare anticonvulsivanti aromatici (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) e antibiotici (minociclina, sulfametossazolo) [13].

Tale sindrome si pone in diagnosi differenziale con il linfoma cutaneo, ma soprattutto con un'altra reazione grave da farmaci: l'**AGEP**, anch'essa caratterizzata da febbre (38 °C), leucocitosi, eosinofilia (1/3 dei casi) ed eritema pustoloso-pruriginoso associato a edema rapidamente progressivo. L'in-

teressamento delle mucose è però modesto (circa 20%) e riguarda in particolar modo la mucosa orale. Inoltre, sebbene possa essere causata da infezioni virali (*Enterovirus*, *Cytomegalovirus*) e sali di mercurio, per la maggior parte si verifica in meno di 24 ore dall'assunzione di antibiotici, quali amoxicillina e macrolidi [14].

Ancor più raro è il riscontro nella popolazione pediatrica di malattie mucocutanee gravi, eritema multiforme major, SJS e TEN, la cui relazione è ancora oggi oggetto di controversie.

Con il termine di **eritema multiforme o polimorfo** si intende una condizione sindromica, usualmente autolimitante e benigna, caratterizzata da peculiari lesioni cutanee dette "a coccarda, a bersaglio" a caratteristico polimorfismo eruttivo ed evolutivo. Si tratta di elementi eritemato-papulosi o eritemato-edemato-vescicolosi, di grandezza variabile e tendenti all'estensione periferica (eritema polimorfo minor) o nei casi più gravi (eritema polimorfo major), della presenza di bolle con interessamento delle mucose. I farmaci più frequentemente coinvolti sono i sulfonamidi, gli anticonvulsivanti e i FANS, anche se il disturbo è associato più che altro a infezioni da *Herpes simplex* e *Mycoplasma pneumoniae*.

La SJS e la TEN sono gravi malattie che interessano la cute e diversi sedi mucose (congiuntiva, mucosa orale e soprattutto genitale) e che sono classificate in base all'estensione del distacco dell'epidermide ($\leq 10\%$ per SJS e $\geq 30\%$ per TEN). La fase prodromica dell'eruzione della SJS è più intensa di quella che si vede nell'eritema multiforme e include febbre, lesioni mucose quasi sempre degli occhi, usualmente della bocca e occasionalmente delle vie aeree superiori e del tratto gastro-intestinale. Nella TEN i sintomi prodromici sono spesso più gravi: nausea, vomito, angina, febbre elevata, stato di malessere e cute dolente. All'eruzione morbilliforme si accompagnano vaste aree eritemato-se con necrosi epiteliale e distacco dell'epidermide, che porta alla formazione di derma nudo. Tipici sono il segno di Nikolsky (distacco dell'epidermide in seguito alla pressione laterale, eseguita con un dito) e un'estesa erosione delle mucose.

La morbilità e la letalità sono elevate (25-50%), usualmente per squilibri elettrolitici e per infezioni batteriche secondarie. Oltre il 90% delle TEN negli adulti è associato all'uso di farmaci. Anche nei bambini la maggioranza dei casi di TEN e SJS è collegata all'uso di farmaci quali antibiotici (sulfonamidi, penicilline), FANS e anticonvulsivanti, tuttavia oltre la metà dei casi non è associata a una causa specifica [15].

L'**anafilassi** è la manifestazione più temibile di una reazione avversa a farmaci, dato che può portare all'*exitus* il paziente se non si interviene con rapidità e competenza con farmaci (adrenalina in primo luogo) e manovre di rianimazione. Si può avere anafilassi sia per una reazione sistemica IgE-me-

diata (e in questo caso è necessario che ci sia stata una precedente assunzione del farmaco) e sia con meccanismo pseudoallergico non immunologico (e in questo caso si parla di "reazione anafilattoide" e la reazione può verificarsi anche alla prima assunzione del farmaco).

Sintomi tipici dell'anafilassi sono l'ipotensione, la tachicardia, le aritmie e la perdita di coscienza quando siano però presenti almeno uno dei seguenti gruppi di sintomi:

- a carico della cute: orticaria-angioedema, prurito, eritema;
- a carico dell'apparato respiratorio: rinite, broncospasmo, laringospasmo, edema della glottide;
- a carico del sistema nervoso centrale: tremori, ipossia cerebrale, incontinenza degli sfinteri;
- a carico dell'apparato gastroenterico: dolori addominali, nausea, vomito, diarrea.

Le reazioni anafilattiche/anafilattoidi indotte da farmaci in età pediatrica sono però alquanto rare (6-11% dei casi), mentre costituiscono il fattore principale di anafilassi nell'adulto [16].

Gli antibiotici, e in particolare le aminopenicilline, sono largamente al primo posto, essendo in causa nel 50-60% del totale di anafilassi da farmaci. Un capitolo a parte è rappresentato poi dagli episodi di anafilassi che si verificano nei periodi peroperatori, nei quali le cause di gran lunga più frequenti sono il lattice (16,5%), i sostituti del plasma (3,6%) e soprattutto i miorilassanti (dal 60 all'80% circa) [17]. Tra questi vecuronio (23,7%) sembrerebbe responsabile del 28,8% dei casi, seguito da atracurio (23,7%) e da succinilcolina (23,5%).

FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PREDISPONENTI ALLE REAZIONI DA IPERSENSIBILITÀ A FARMACI

Soprattutto negli ultimi anni sono stati identificati diversi fattori ambientali, genetici e metabolici che possono predisporre e facilitare nel bambino gli eventi reattivi da ipersensibilità provocati dai farmaci in generale e dagli antibiotici in particolare. Si possono pertanto distinguere:

- **fattori legati ai farmaci:**
 - polimerizzazione o contaminazione di macromolecole;
 - peso molecolare (deve essere superiore a 1.000 dalton per avere valore immunogeno);
 - dosaggio e durata della terapia;
 - via di somministrazione (le vie parenterale e topica sembrano essere più sensibilizzanti rispetto a quella orale);
 - interazioni farmacologiche, ecc.
- **fattori legati alla malattia:**

- necessità di cicli lunghi e ripetuti di terapie antibiotiche (fibrosi cistica, immunodeficienze);
- concomitante uso di altri farmaci (terapie policomposite);
- infezione da Epstein-Barr virus (mononucleosi infettiva e uso di aminopenicilline: aumento del 70-100% di rash maculopapuloso con esame allergologico in genere negativo) [18];
- infezione da HIV: alta incidenza di reazioni avverse, in genere di tipo cutaneo, provocate dai sulfamidici per una eccessiva lentezza del loro metabolismo epatico e per la contemporanea assunzione di molteplici farmaci;
- **fattori legati al paziente:**
 - precedenti reazioni avverse a farmaci;
 - asma grave e orticaria cronica;
 - fattori genetici: sembra che alcuni particolari aplotipi HLA siano correlati ad alcune reazioni da farmaci, ma tale dato necessita di ulteriori conferme.

FARMACI RESPONSABILI

Secondo recenti dati della letteratura, i farmaci più comunemente responsabili di reazioni avverse a farmaci nel bambino sono gli antibiotici e i FANS [19].

Una nostra precedente casistica ha inoltre evidenziato che, se nel bambino i farmaci più coinvolti nelle reazioni da ipersensibilità sono gli antibiotici (e in particolare i beta-lattamici), negli adulti sono invece i FANS. Le reazioni da cotrimoxazolo sono frequenti, specie nei bambini con patologie opportunistiche associate a HIV; le reazioni associate all'assunzione di macrolidi sono invece rare (0,5% dei casi) [20].

Le penicilline e le cefalosporine sono poi i più importanti beta-lattamici in grado di indurre reazioni da ipersensibilità di natura allergica *sensu stricto*, ossia mediate da un meccanismo immunologico dimostrabile attraverso esame allergologico. Tali reazioni costituiscono tuttavia una minoranza (20% circa) delle reazioni avverse a farmaci. Nei casi rimanenti, che costituiscono la maggioranza, il meccanismo patogenetico è incerto. In questa categoria sono riunite quelle reazioni che clinicamente sono attribuibili a uno stato da ipersensibilità (orticaria, angioedema, asma, anafilassi), ma in cui l'esame allergologico risulta negativo. Questo può accadere per inadeguatezza delle tecniche diagnostiche oggi disponibili e/o per esame allergologico effettuato tardivamente rispetto al verificarsi della reazione stessa.

Tuttavia è verosimile che molte di esse siano sganciate dal coinvolgimento del sistema immunitario. Anche se l'effetto finale è simile a quello provoca-

Soggetti	Esame allergologico	
	Positivo	Negativo
Adulti: 1.684 (94,2%)	256 (15,2%)	1.428 (84,8%)
Bambini: 102 (5,7%)	8 (7,8%)	94 (92,1%)

Tabella II. Risultato dell'esame allergologico in 1.786 pazienti clinicamente allergici a vari chemioantibiotici [24]

to da un'immunoreazione di I o IV tipo, la liberazione dei mediatori chimici in realtà avverrebbe con meccanismo biochimico (alterazione del metabolismo dell'acido arachidonico con produzione abnorme e patologica di Cys-leucotrieni nell'asma da FANS) [21-22] o per attivazione diretta dei mastociti da parte dei farmaci, con relativa degranulazione (orticaria e reazioni anafilattoidi da mezzi di contrasto iodati) [23] o per il coinvolgimento del metabolismo delle chinine o della cascata complementare.

Secondo una nostra casistica (campione di 1.786 pazienti con ipersensibilità a chemioterapici antibiotici), paragonando i dati della popolazione infantile con quelli di una adulta, è possibile osservare che i bambini costituiscono una stretta minoranza (circa il 6%) di tutti i soggetti con reazioni a farmaci. Osservando più nel dettaglio l'incidenza di reazioni da ipersensibilità di natura allergica, si nota che in una popolazione adulta essa risulta intorno al 15% delle reazioni totali, mentre nell'infanzia è del 8%. Questo è ancora più evidente se paragoniamo i dati concernenti le sole reazioni da penicillina: se negli adulti l'esame allergologico risulta positivo nel 50% dei casi, in una popolazione pediatrica solo nel 2% (Tabella II) [24].

DIAGNOSI

Da un punto di vista diagnostico, il *work-up* allergologico in caso di storia clinica sospetta d'allergia a farmaci beta-lattamici si deve basare su una accurata anamnesi (tipo di farmaco, formulazione, eventuale presenza di additivi, numero di dosi assunte, precedenti assunzioni e reazioni, tipo di sintomi e loro durata, tipo di terapia effettuata e suo effetto) e su esami *in vivo* e *in vitro*. L'esame obiettivo si dimostra utile solo in fase acuta, per obiettivare l'entità e il tipo di reazione.

Tra gli esami *in vivo*, le **cutireazioni** rappresentano il cardine della diagnosi, purché eseguite da personale esperto: la lettura a 20 minuti serve per mettere in evidenza le reazioni immediate di I tipo, IgE-mediate, mentre la lettura a 48 ore evidenzia le reazioni di IV tipo, cellulo-mediate.

I patch test invece evidenziano reazioni di IV tipo. Il valore diagnostico dei test *in vitro* per le reazioni da ipersensibilità di tipo immediato (do-

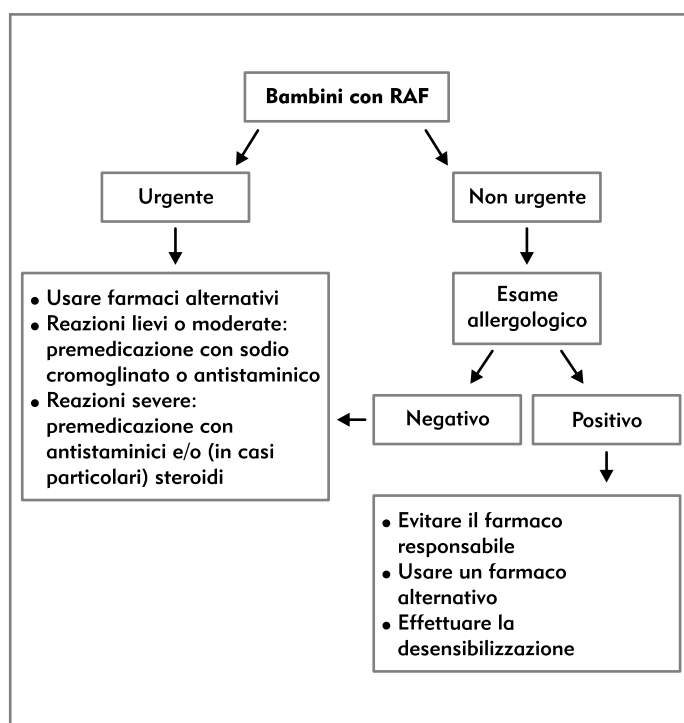


Figura 2. Iter diagnostico-terapeutico in un bambino con sospetta reazione avversa a farmaci (RAF) [29]

saggio delle IgE specifiche, delle IgE totali: PRIST; della proteina cationica degli eosinofili: ECP; della triptase; test di attivazione dei basofili: BAT) e non-immediato (test di trasformazione linfocitaria: LTT) è piuttosto scarso. Benché meno rischioso e più rapido da eseguire rispetto ai test cutanei, il dosaggio delle IgE specifiche presenta alcuni aspetti negativi: sensibilità (37,9%) e specificità (86,7%) più basse [25]; scarso numero di allergeni disponibili di routine che sono penicillina G, penicillina V, ampicillina, amoxicillina e cefaclor. Il dosaggio delle IgE specifiche per altre beta-lattamine è stato eseguito solo in via sperimentale.

Il **dosaggio delle IgE totali** non riveste invece particolare importanza in quanto i pazienti con allergia di tipo immediato alle beta-lattamine generalmente hanno livelli normali di IgE totali.

Il **test di attivazione dei basofili**, benché abbia dato promettenti risultati preliminari (una sensibilità del 50% e una specificità del 93,3%) [26], necessita di ulteriori conferme in studi più ampi.

Il dosaggio di mediatori flogistici quali l'istamina e la triptasi, rilasciati da mastociti e basofili, è utile solo in fase acuta e indica solo un'avvenuta reazione anafilattica.

Il **CAST** (test di stimolazione cellulare con antigene), che dosa i sulfidoleucotrieni prodotti dai leucociti messi a contatto con l'antigene [27], necessita di ulteriori lavori che ne confermino la validità prima di essere inseriti nella diagnostica di laboratorio di routine.

Quindi, la negatività di tali test non esclude diagnosi d'allergia. Per tale motivo essi vanno considerati come un utile completamento diagnostico ai test *in vivo* e alla storia clinica nella diagnosi di allergia a farmaci.

I **test di provocazione** sono molto utili per la diagnosi eziologica di una reazione avversa a un farmaco, qualora i precedenti test non abbiano fornito risultati dirimenti, ma non forniscono alcuna informazione sulla patogenesi [28]. Inoltre un esame allergologico positivo o storia di gravi reazioni non-immediate (sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell, AGEP, ecc.) rappresentano una controindicazione assoluta all'esecuzione dei test di provocazione.

I **test di tolleranza** con farmaci alternativi completano l'iter diagnostico: vanno eseguiti anch'essi in ambiente specializzato e protetto, scegliendo fra le molecole risultate negative all'esame allergologico e che non facciano parte dello stesso gruppo. Inoltre vari studi hanno messo in evidenza che i carbapenemi (imipenem, meropenem) e i monobattami (aztreonam) sono generalmente ben tollerati dai pazienti con allergia di tipo immediato o ritardato alle beta-lattamine.

Vista l'elevata cross-reattività, è saggio infine evitare le cefalosporine in un paziente con allergia a una penicillina, fino a che non sia stato eseguito l'esame allergologico.

In sintesi, l'iter diagnostico-terapeutico (Figura 2) in un bambino con sospetta reazione avversa a farmaci prevede [29]:

- sospensione del farmaco coinvolto;
- terapia antireattiva;
- esecuzione, appena possibile, dell'esame allergologico diagnostico;
- esclusione di farmaci non tollerati e chimicamente correlati;
- individuazione di farmaci alternativi da somministrare;
- utilizzo di eventuali terapie antireattive preventive, quali sodio cromoglicato, antistaminici, steroidi o combinazioni, in particolari condizioni cliniche come ad esempio orticaria di base, sindrome da intolleranza polimedica, ecc.

Nella **sindrome da intolleranza polimedica** sono riuniti quei pazienti con affezione caratterizzata dall'ipersensibilità non immunomediata a tre o più farmaci non correlati tra loro dal punto di vista chimico, farmacologico e immunologico e assunti in momenti diversi. Ponendo a confronto una nostra popolazione di 480 adulti con intolleranza polimedica con un'altra di 270 bambini affetti dalla stessa sindrome, si evidenzia come in entrambi i campioni, sono prevalenti le manifestazioni cutanee e si ha un maggior coinvolgimento dei farmaci chemioterapici e analgesici-reumatici [30].

■ RISCHI CORRELATI

La scarsità di informazioni sulla prevalenza, la distribuzione e i tipi di reazioni, soprattutto cutanee, nel piccolo paziente, è riconducibile a varie ragioni:

- vi è eterogeneità e incompletezza di molte casistiche riportate in letteratura: le reazioni indesiderate vengono pubblicate sotto forma di lettere all'editore e di *case report* con documentazioni non sempre sufficienti a renderle veramente affidabili;
- nel bambino l'esposizione, per numero di farmaci e per durata, è minore rispetto all'adulto;
- vi è *under-reporting* di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da parte dei medici pediatri;
- nei bambini la sperimentazione dei farmaci avviene in maniera limitata;
- molti preparati farmacologici non hanno un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico (uso *off-label*);
- la natura e il corso della malattia varia tra adulti e bambini;
- può verificarsi *over-diagnosis* di reazioni da ipersensibilità: la pressione e l'ansia dei genitori possono indurre il medico a etichettare quel bambino come "allergico" a un determinato farmaco e a interromperne l'uso;
- accade di frequente che la diagnosi iniziale di infezione sia errata, dal momento che gli esantemi virali, molto comuni in età pediatrica mimano le reazioni avverse cutanee a farmaci. Ciò potrebbe ritardare l'interruzione del farmaco incriminato e quindi aggravare il quadro clinico.

■ CONCLUSIONI

Le reazioni da ipersensibilità a farmaci, soprattutto antibiotici, rappresentano ancora oggi una situazione di difficile approccio per la maggior parte dei medici, che spesso richiedono un aiuto agli specialisti per gestire alcune situazioni a rischio.

In età pediatrica, peraltro, gli esantemi virali sono molto comuni e spesso pongono i clinici davanti a un dilemma diagnostico quando un bambino che ha assunto un farmaco presenti eruzione cutanea: «farmaco o esantema virale?». Inoltre le recenti acquisizioni patogenetiche e diagnostiche consentono di formulare spesso solo diagnosi sufficientemente circostanziate.

È importante, quindi, che la diagnosi di allergia a farmaci venga effettuata in ambienti idonei e da personale specializzato data la relativa complessità e il rischio dei test *in vivo* (specie i test di provocazione) di reazioni indesiderate. Altrettanto importante è la necessità di prescrizioni più attente e motivate e la valorizzazione della farmacovigilanza. Le segnalazioni di sospette reazioni avverse rappresentano infatti un'importante risorsa per monitorare la sicurezza dei farmaci, specie in ambito pediatrico, dove la sperimentazione ha trovato spesso limitativi vincoli etico-deontologici [30-32]. Infine la collaborazione fra medici di famiglia, pediatri e allergologi risulta essenziale per un tempestivo e corretto inquadramento diagnostico-terapeutico.

L'identificazione dei soggetti allergici, e soprattutto di quelli che sono falsamente considerati allergici, è quindi particolarmente importante e porta a un generale miglior uso degli antibiotici stessi.

■ BIBLIOGRAFIA

1. WHO. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972; 498: 1-25
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T et al. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24
4. AIFA. Reazioni avverse ai farmaci nei bambini: i dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza. *BIF* 2006; 5: 210-4
5. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annest JL. National surveillance of Emergency Department visit for outpatient adverse drug events. *JAMA* 2006; 296: 1858-66
6. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 77-83
7. Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Pediatr* 2001; 31: 207-34
8. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatol Ther* 2005; 18: 160-75
9. Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 319-23

10. Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 102-8
11. Morelli JG, Tay YK, Rogers M, Halbert A, Krafchik B, Weston WL. Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr* 1999; 134: 365-7
12. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin* 2001; 19: 697-709
13. Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Saliba E, Bentata J et al. DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians. *Arch Pediatr* 2007; 14: 1439-41
14. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 113-9
15. Lam NS, Yang YH, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 366-70
16. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60: 1440-5
17. Laxenaire MC, Mertes PM; Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001; 87: 549-58
18. Litt J. Drug Eruption Reference Manual. New York, NY: Parthenon, 2000
19. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N et al. National surveillance of Emergency Department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr* 2008; 152: 416-21
20. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla A, Demoly P. The accuracy of diagnosis of macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Allergy* 2004; 59: 1130-3
21. Patriarca G, Venuti A, Schiavino D, Fais G. Intolerance to aspirin: clinical and immunological studies. *Z Immunitätsforsch Immunobiol* 1976; 151: 295-304
22. Schiavino D, Buonomo A, Nucera E, Patriarca G. L'intolleranza all'aspirina: moderni aspetti patogenetici e clinici. *Minerva Pneumol* 2002; 41: 101-12
23. Stellato C, de Crescenzo G, Patella V, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G. Human basophil/mast cell releasability. XI. Heterogeneity of the effects of contrast media on mediator release. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 838-50
24. Patriarca G, Venuti A, Schiavino D, Romano A, Fais G, Di Rienzo V. The syndrome caused by multiple drug intolerance. *Recenti Prog Med* 1980; 68: 21-33
25. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Di Rienzo V, Romano A, Pellegrino S et al. Serum IgE and atopy in drug-sensitive patients. *Ann Allergy* 1989; 62: 416-20
26. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Avilés C et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277-86
27. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56: 688-92
28. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63
29. Patriarca G, Schiavino D, Pollastrini E, Buonomo A, Lombardo C, De Pasquale T et al. Allergic and non allergic drug hypersensitivity reactions in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* [in press]
30. Schiavino D, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, De Pasquale T, Lombardo C et al. Multiple-drug intolerance syndrome: clinical findings and usefulness of challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 136-42
31. Impicciatore P, Pandolfini C, Bonati M. Utilizzo di farmaci non sperimentati su bambini. *Quaderni ACP VII* 2000; 4: 42-4
32. Bleyer WA. Surveillance of pediatric adverse drug reactions: a neglected health care program. *Pediatrics* 1975; 55: 308-10

CORRESPONDING AUTHOR

Prof. Domenico Schiavino, e-mail: dschiavino@rm.unicatt.it